

다양한 첨가제를 함유하는 고분자 필름의 확산거동

이범진[†] · 정 현 · 최경호 · 김수희

강원대학교 약학대학

(1999년 5월 15일 접수)

Diffusional Behaviors of the Fabricated Polymeric Films Containing Various Excipients

Beom-Jin Lee[†], Hyun Jung, Jing-Hao Cui and Soo-Hee Kim

College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Received May 15, 1999)

ABSTRACT—The polymeric films containing drug and various excipients were fabricated using aqueous-based Eudragit[®] RS 30D dispersions. The diffusional behaviors and mechanism of the fabricated polymeric film were investigated using Keshary-Chien diffusion cell. The melatonin was used as a model drug. The diffusion behaviors of drug through the fabricated polymeric films were highly dependent on drug concentration in donor part, polymer contents and drug concentration, and the types of plasticizers and solubilizers. The fabricated polymeric films containing excipients and solubilizers could be applied for the controlled release of poorly water-soluble drug and for the preparation of drug-containing latex films for topical or oral drug delivery.

Keywords—Fabricated polymeric film, Eudragit[®] RS 30D, Plasticizer, Solubilizer, Dual drug-loaded film

코팅 기술은 약학 및 제제 분야에서 여러 목적으로 활용되어 왔으며 주된 용도로는 물리적 특성을 개선하기 위하여 냄새나 맛의 단점을 차단하거나 약물간의 상호작용방지, 안정성의 증가, 미관 향상 및 부작용의 감소 외에도 특히 다양한 활성 분자들이 제제형태로부터 방출되는 속도를 조절함으로써 치료학적 효능을 극대화하는데 있다.^{1,2)}

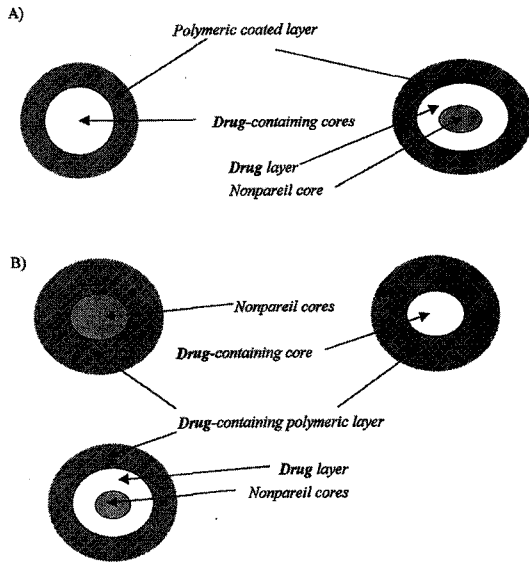
코팅기술방법은 매우 다양하며 주로 유기용매에 고분자를 녹여 피막을 입히거나 마이크로캡슐화 외에도 최근 dry코팅이나 hot-melting 코팅 기술도 보고되었으나 수성 고분자류를 사용한 코팅 기술은 산업체에서 제제 연구 및 산업화에 널리 활용되고 있다.^{2,3)} 코팅에 사용되는 피막용 물질의 종류는 사용 목적에 따라 다양하나 최근 환경오염, 잔류용매의 안정성 및 인화의 위험성 때문에 기존의 유성 코팅보다는 수성코팅액이 제제 연구 및 제품화 공정에 널리 활용되고 있으며 현재 상품화되어 있는 대표적인 수성 코팅액으로 ethylcellulose 현탁액을 함유하는 Surelease[®]와 Aquacoat[®], acrylic latex류를 함유하는 Eudragit[®]를 들 수 있다.^{4,8)}

코팅용액에는 피막용 고분자류 외에도 다양한 첨가제를

필수적으로 가해야 안정한 코팅필름을 보장할 수 있다.^{4,5)} 즉 안정제, 가소제(plasticizers), 방부제 및 다양한 첨가제를 함유하며 그 외에도 피막의 부착성을 경감하기 위하여 불용성 첨가제인 탈크, fumed silica 및 카올린을 함유하며 경우에 따라 색깔을 내기 위하여 색소를 사용하기도 한다. 즉 원하는 목적에 따라 다양한 첨가제류의 양과 종류가 선정되어야 하며 이들은 최종 제품의 품질 및 특성에 큰 영향을 미친다.^{1,2,4,5)} 특히 가소제는 고분자 피막물질의 연화 및 팽윤, 고분자의 피막형성 온도의 저하 및 고분자의 피막 형성 촉진/보조(입자간 반발력의 저하)를 위하여 필수적이며 사용 농도는 대체로 고분자 농도의 10-40%정도를 사용한다.^{4,5,9-11)}

코팅된 제제는 Scheme I에서 보인 바와 같이 약물의 위치, 핵의 종류 및 코팅방법에 따라 크게 두가지 모양으로 분류할 수 있다. 먼저 약물을 함유된 핵으로 정제, 과립, 비드 및 펠렛등에 코팅용액을 뿌리거나 분무하여 코팅하거나 혹은 핵에 먼저 약물 용액을 결합제와 함께 분사하여 loading한 후 다시 코팅한 제제를 들 수 있다(A).^{4,7,12)} 또한 코팅용 고분자에 약물과 다른 첨가제를 가해서 코팅한 제제를 들 수 있다(B).⁷⁾ 특히 약물을 함유하는 수성코팅액의 경우 과립화하거나 외용제제 및 주사제등의 연구에도 응용되고 있다.^{13,14)} 최근 본 연구자는 외부피막물질 혹은 수용성 코팅액

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 0361)250-6919, E-mail : bj@kangwon.ac.kr



Scheme I—Diagrams of the different types of polymeric coated preparations. A): conventional polymeric coated B): drug-containing polymeric coated.

중에 약물외에 다양한 조성의 가용화제 및 첨가제류를 함유한 이중층 약물함유 제제로부터의 약물 방출이 기존의 코팅 방법에 비하여 차이가 있음을 보고하였으며 특히 난용성 약물의 제어 방출에 유용함을 시사하였다.^{7,15)} 제제로부터의 약물 방출은 약물을 함유하는 핵물질의 종류 혹은 약물의 용해도가 매우 중요한 인자이며 따라서 다양한 조성의 코팅필름 혹은 첨가제류의 유무에 따라 약물의 방출 양상을 보다 면밀히 고찰할 필요가 있다.

본 연구의 목적은 수용성 고분자 코팅 물질인 Eudragit® RS 30D를 사용하여 첨가제류인 가소제, 약물 및 가용화제 등을 다양하게 함유하는 고분자 코팅필름을 제조 한 후 고분자 코팅필름에 대한 약물의 확산 거동을 고찰하여 코팅에 의한 제어방출의 기초 자료로 활용하고자 하였다. 고분자 필름의 제조에는 수성고분자 코팅용액인 Eudragit® RS 30D를 사용하였다. Eudragit® RS 30D는 polymer(30% solid함유), sodium lauryl sulfate(0.7%), Tween 80(2.3%) 및 물로 구성된 현탁액으로 pH에 비의존성이며 가소제를 필요로 하는 특징을 가지고 있다. 즉 고분자 혹은 중합체의 농도, 고분자내 가소제 종류, 약물 농도 및 가용화제의 종류에 따른 고분자 필름으로부터 약물의 확산 거동에 미치는 영향을 고찰하였다. 약물의 가용화제로는 에탄올, tween 80 및 올레인산을 가소제로는 친수성인 triethyl citrate (TEC)와 소수성인 acetyltriethyl citrate(ATEC)를 사용하였다. 모델약물로는 송과선에서 분비되는 호르몬인 melatonin을 사용하였다.

실험방법

재료 및 시약

Eudragit® RS 30D(Röhm Pharma)은 덕우상사에서 기증되었으며 melatonin은 Morepen(New Delhi, India)에서 구입하였다. Triethyl citrate(TEC)와 acetyltriethyl citrate(ATEC)는 Morflex(Greensboro, NC, USA)에서 구입하였다. 에탄올, sodium acetate, Tween 80 및 올레인산은 Sigma(St. Louise, MO, USA)에서 구입하였다.

고분자 코팅필름의 제조

비이커에 수용성 고분자인 Eudragit® RS 30D외에 가소제, 약물 혹은 가용화제를 넣은 후 magnetic stirrer를 사용하여 기포가 생기지 않도록 주의하면서 저속으로 약 6시간 이상 교반한 후 호일로 바닥을 찢 petridish(55×12 mm)에 혼합액 2 mL를 가한 후 petridish를 40°C의 오븐에서 약 6시간 이상 건조시킨 후 조심스럽게 핀셋을 이용하여 호일을 제거한 고분자 코팅필름을 제조하였다. 한편 만들어진 고분자 코팅 필름은 상온에서 24시간 방치해서 완전히 건조시킨 후 실험에 사용했다. 한편 모델 약물인 melatonin은 중성이며 물에 난용성인 특성을 가지고 있다. 따라서 고분자 필름안에 약물을 함유하는 경우 가용화제류로는 에탄올, 올레인산 및 Tween 80을 사용하였다. 한편 고분자의 가소제로는 TEC와 ATEC를 사용하였다. 고분자 코팅필름 제조에 사용된 분산액의 조성을 Table I에 나타내었다.

고분자 코팅필름의 확산실험

Keshary-Chien diffusion cell(2.54 cm²)을 사용하여 고분자 필름으로부터 약물의 확산 실험을 수행하였다. 먼저 cell의 외부 온도는 36.5°C로 고정하였으며 magnetic bar를 넣고 일정시간 저온 후 기포가 완전히 빠진 것을 확인한 다음 Table I의 조성으로 제조한 고분자 필름을 donor와 receptor part사이에 놓고 clamp로 고정하였다. Receptor part는 magnetic bar를 넣고 계속 저어서 균질한 상태를 유지하도록 하였다. 한편 donor part에는 인공장액에 녹인 0.5 mg/mL의 약물 2 mL를 가하였고, receptor part에는 인공장액만을 가하였다. 그러나 고분자 필름에 함유된 약물의 확산량에 미치는 가용화제의 영향을 고찰할 때는 donor part에 약물을 가하지 않고 사용하였다. 인공장액의 조성 및 제조 방법은 Lee의 방법¹²⁾에 따라 제조하였다.

한편 확산이 시작된 후 30, 60, 90, 150, 240 및 360분에 200 μL씩의 시료를 receptor part로부터 취하고 다시 인공장액으로 보충하였다. Donor part는 수분의 증발을 방지하기

Table I—Compositions(g) of Polymeric Dispersions for the Preparation of Fabricated Polymeric Films and Drug Concentration added in Donor Part.

Code No.	Polymeric dispersions (g)							Donor drug concentration (mg/ml)
	Polymer ^a (g)	Drug (mg)	Plasticizers		Solubilizers			
			ATEC (g)	TEC (g)	Ethanol (g)	Oleic acid (g)	Tween 80 (g)	
1	16.7 (5) ^b	—	0.3	—	—	—	—	0.5
2	16.7 (5)	—	0.3	—	—	—	—	1.0
3	16.7 (5)	10	0.3	—	—	—	—	0.5
4	16.7 (5)	20	0.3	—	—	—	—	0.5
5	33.3 (10)	—	0.3	—	—	—	—	0.5
6	50 (15)	—	0.3	—	—	—	—	0.5
7	16.7 (5)	—	—	0.3	—	—	—	0.5
8	16.7 (5)	20	0.3	—	—	—	—	—
9	16.7 (5)	20	0.3	—	0.3	—	—	—
10	16.7 (5)	20	0.3	—	—	0.3	—	—
11	16.7 (5)	20	0.3	—	—	0.3	0.3	—

^aThe aqueous dispersion of Eudragit RS 30D contains 30% of solid contents. ^bThe numbers in parenthesis indicate the solid contents.

위해 parafilm으로 뚜껑을 덮었다. 시료중 약물 농도는 Lee 등의 방법에 따라 HPLC로 분석하였다.¹²⁾

방출데이터 분석

일반적으로 제제로부터의 약물의 방출은 아래 식 (1)에 의하여 표현될 수 있다.¹⁶⁾ 즉

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (1)$$

여기서 M_t/M_∞ 는 시간이 지난 후 약물의 방출분율이며 k 는 방출상수이며 n 은 방출기전을 나타내는 방출지수이다. 즉 n 이 1이면 0차방출이고 n 이 0.5이면 Higuchi식에 의한 방출기전을 나타낸다. 위식의 양변에 \log 를 취하면 식 (2)와 같이 나타낼 수 있다.

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log k + n \log t \quad (2)$$

따라서 $\log t$ 와 $\log(M_t/M_\infty)$ 를 회귀분석을 이용하며 plotting 하면 직선이 얻어지며 기울기로부터 n 을 구하였다. 본 연구에서는 적어도 3회 이상의 확산 실험으로부터 얻어진 자료를 바탕으로 얻은 전구간의 데이터를 사용하여 방출지수를 구하였다.

결과 및 고찰

고분자 필름의 제조

Acrylic latex 및 ethylcellulose등을 함유하는 수용성 고분자를 함유하는 분산액을 사용하여 필름을 제조할 때 기존의 정제, 비드 혹은 펠렛을 코팅하는 경우처럼 건조 과정 중 수분은 점차 증발되고 인접한 고형 고분자 입자들은 서로 뭉치고 점차 구조적 변형이 일어나 연속적 필름이 형성된다고 알려져 왔다. 특히 고분자의 점탄성과 건조 조건은 매우 중요하며, 고분자에 함유된 첨가제류들은 고분자 필름의 구조, 기능 및 특성에 크게 영향을 미친다.^{13,14)}

고분자 필름에 다양한 첨가제류나 약물을 가할 경우 본 연구에서 사용한 Eudragit[®] RS 30D가 음이온성 성질을 띠고 있기 때문에 약물의 전하, pH, 온도 및 다양한 전해질의 존재에 의해서 다양한 배합 변화를 일으킬 수 있다.^{1,13,17)} 본 연구에서 사용한 가소제류나 4종의 가용화제는 고분자 필름의 제조 과정에서 수용성 acrylic latex와 배합 변화를 일으키지 않았다. 또한 모델 약물로 사용한 melatonin도 전하가 없는 중성 약물로 고분자의 필름 형성에 영향을 주지 않았다. 또한 Table I의 조성으로 제조된 필름은 불투명의 흰색을 나타내었으며 보존중 부서지거나 금이 가지 않고 안정하였다. 그러나 비교실험을 위하여 가소제를 가하지 않은 경우 보존중 필름에 점차 금이 가거나 부서지는 경향을 육안으로 확연히 관찰할 수 있었다. 그러나 가소제등 본 연구에서 처방한 필름은 표면이 부드럽고 구멍이나 갈라진 금이 없었다. 즉 고분자의 사용량에 비하여 첨가제류의 양, 특히 가소제의 양이 고분자 필름 형성에 매우 중요함을 알 수 있었다.

Donor part의 약물 농도의 영향

Table I의 기본처방인 No. 1의 고분자 필름의 확산 거동에 미치는 donor part의 약물 농도의 영향을 Figure 1에 나타내었다. 약물의 확산량은 전형적으로 처음에는 크게 증가하다가 점차 평형상태에 이르는 모양을 나타내었다. Donor part의 약물을 두배 증가시켰을 때 예측한 바와 같이 확산량은 점차로 증가되었다. 즉 본 조성의 고분자 필름은 확산막으로써의 적절한 기능을 가짐을 알 수 있었다.

코팅필름에 함유된 약물 농도의 영향

한편 약물이 고분자 필름에도 존재하면서 donor part에 약물을 가한 이중층 약물 함유 필름에 대하여 고분자 필름의 확산 거동을 고찰하였다. Figure 2는 donor part에 0.5 mg/ml 농도를 가하고 서로 다른 약물량을 함유하는 고분자 필름으로부터 확산 거동을 고찰한 그림이다. 즉 고분자 필름에 첨가된 약물량이 증가될수록 확산량은 점차 증가하였으며 확산 모양은 초기에 빠르게 증가하다 점차 둔화되는 경향을 나타내었다. 즉 donor part의 약물량은 일정하므로 약물의 확산량은 고분자 필름중에 함유된 약물량이 증가됨으로써 확산속도가 증가하는 것으로 사료되었다.

코팅필름에 함유된 polymer량의 영향

코팅필름에 함유된 polymer 농도의 영향을 고찰하기 위하여 polymer인 Eudragit® RS 30D의 양을 점차 5 g (No. 1), 10 g(No. 5) 및 15 g(No. 6)순으로 증가시킨 후 확산량을 고찰하였다. Figure 3은 서로 다른 고분자량을 함유하는 고

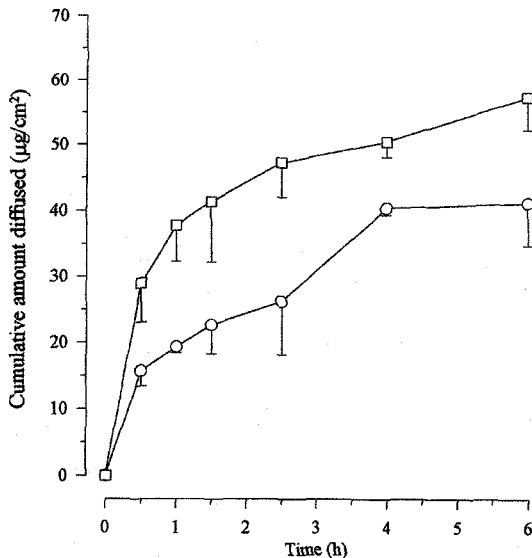


Figure 1—Effect of drug concentrations in donor part on the diffusional behaviors of polymeric films. Key : ○, 0.5 mg/ml, □, 1.0 mg/ml.

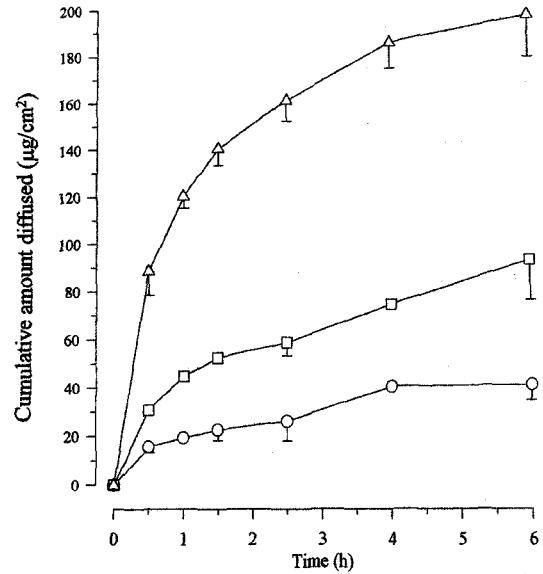


Figure 2—Effect of drug concentrations in drug-containing films on the diffusional behaviors of polymeric films. The 0.5 mg/ml of drug concentration was also added in donor part. Key : ○, 0 mg, □, 10 mg, △, 20 mg.

분자 필름으로부터 약물의 확산 거동을 고찰한 그림이다. 첨가된 Eudragit® RS 30D가 5 g일 때 확산속도가 가장 느렸으나 고분자량이 10 g으로 증가되었을 때 확산속도는 증가하였으며 15 g일 때는 다시 감소하는 경향을 나타내었다. 즉 고분자량이 증가되었다고 해도 고분자의 탄성이 가소제의 첨가로 유연해지지 않으면 위에서 언급한 것처럼 필름에 금이 가거나 부서지는 경향을 나타내어 오히려 약물방출이 증가

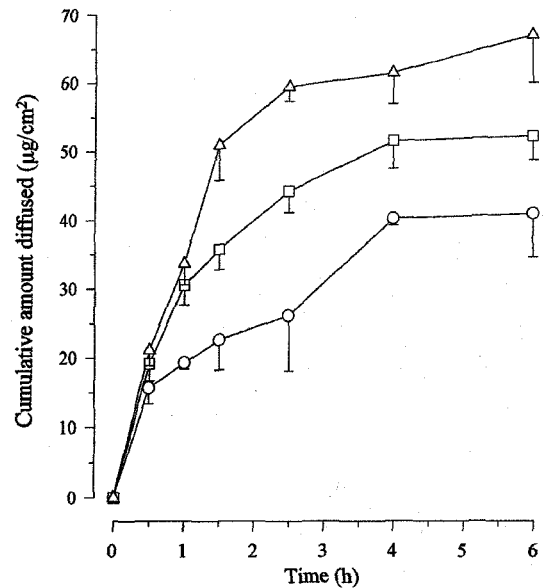


Figure 3—Effect of polymeric contents on the diffusional behaviors of polymeric films. The 0.5 mg/ml of drug concentration was added in donor part. Key : ○, 5 g, □, 10 g, △, 20 g.

될 수 있다. 즉 고분자량을 5 g 사용했을 때 필름의 치밀성 및 구조성이 우수하였으나 고분자량이 증가되면서 가스제의 가스 효과가 충분하지 않아 약물 방출이 증가하는 경향으로 나타났다. 그러나 많은 양의 고분자를 첨가시 감소하는 경향이 나타난 이유는 비록 필름의 구조가 치밀하지 않을 지라도 필름중 고분자에 의한 약물의 확산속도의 지연에 의한 것으로 사료되었다. 본 결과는 현미경에 의한 필름 피막의 고찰 결과와 일치함을 나타내었다. 따라서 코팅시 혹은 필름 제조시 고분자량과 가스제 및 다른 첨가제의 조성 비율은 약물의 방출 및 확산에 영향을 미치는 중요한 인자로 사료된다.

코팅필름에 함유된 가스제의 영향

코팅용 고분자류는 대부분 부서지기 쉽고 탄성이 있어 다양한 종류의 가스제를 필수적으로 혼합해야 안정하고 우수한 필름을 형성할 수 있다. 가스제를 넣는 목적은 코팅과정에서 코팅필름의 균열이나 파괴를 방지하고, 유동성을 높이면서 효과적인 코팅을 수행하기 위해서이다.⁹⁻¹¹⁾ Eudragit® RS 30D는 acrylic latex로 가스제를 필수적으로 첨가해야 하며 가스제의 물리적 성질이나 종류에 따라 큰 영향을 미친다.¹³⁾ 예를들면 Eudragit® RS 30D에 대한 친화력은 수용성 가스제가 높다는 보고가 있다. 즉 물에 대한 용해도를 높은 TEC가 ATEC보다 Eudragit® RS 30D에 대한 친화력이 높다.^{10,11)} 가스제의 종류에 따른 고분자 필름으로부터 약물의 확산 거동을 Figure 4에 나타내었다. 즉 TEC(No. 1)를 함유한 고분자 필름에서 약물의 확산량이 ATEC(No. 7)에 비하여 크게 증가되었다.

코팅필름에 함유된 가용화제의 영향

지금까지는 donor part에 약물을 가한 경우 혹은 고분자 필름과 donor part 모두에 약물을 가한 경우에 대하여 고분자 필름으로부터 약물의 확산량을 고찰하였다. 고분자 필름 자체만의 영향을 알아보기 위해 donor part에 약물을 가하지 않고 고분자 필름에만 약물을 함유시킨 경우에 대하여 약물의 확산량을 고찰하였다. 다양한 제제로부터 약물의 방출은 제제의 특성외에도 약물자체의 용해도에 따라 서로 다른 양상을 나타낸다.^{12,18,19)} 모델 약물인 melatonin은 중성이며 물에 난용성인 특성을 가지고 있다. 또한 수용성 고분자에 약물을 가하여 제조한 정제인 이중층 약물 함유 제제인 경우 약물의 분산성 및 가용화제의 선정은 매우 중요하다고 이미 저자는 보고하였다.^{7,15)}

Figure 5는 다양한 종류의 가용화제를 함유하는 고분자 필름으로부터 약물의 확산 거동을 나타낸 그림이다. 가용화제

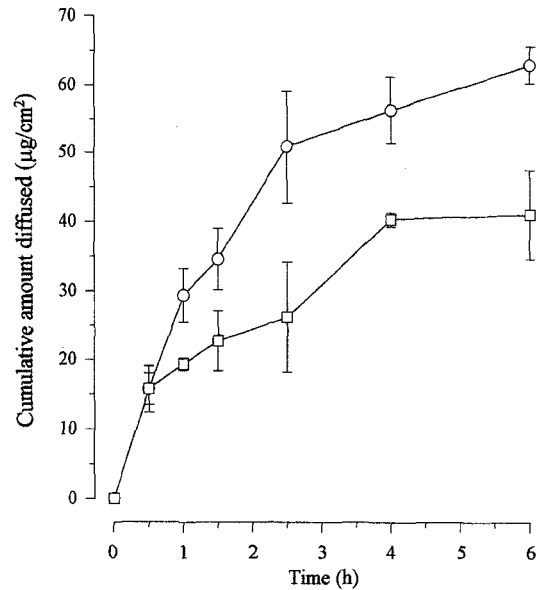


Figure 4—Effect of plasticizers on the diffusional behaviors of polymeric films. The 0.5 mg/ml of drug concentration was added in donor part. Key : ○; triethyl citrate, □; acetyltriethyl citrate.

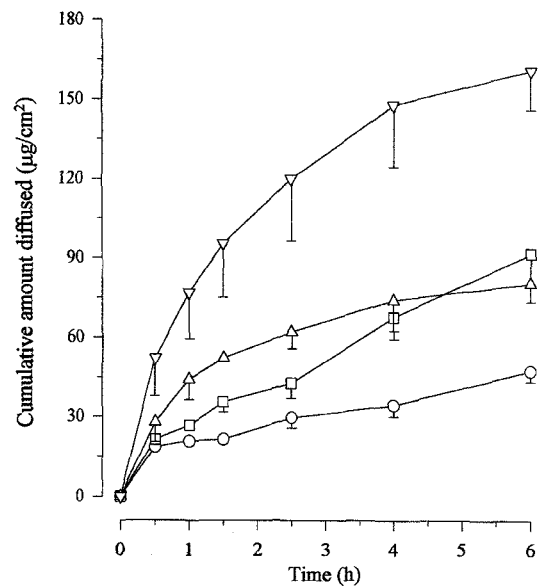


Figure 5—Effect of solubilizers on the diffusional behaviors of the drug-containing polymeric films. No drug solution was added in donor part. Key : ○; no solubilizer, □; ethanol, △; oleic acid, ▽; oleic acid and Tween 80.

를 첨가했을 때 고분자 필름을 통한 약물의 확산량은 크게 증가되었다. 특히 가용화제로 올레인산과 Tween 80을 동시에 첨가한 고분자 코팅필름으로부터 약물의 확산량은 현저하게 증가됨을 고찰하였다. 따라서 난용성 약물을 수용성 고분자에 혼합하여 코팅하거나 이중층 약물함유제제 혹은 약물을 함유하는 다양한 필름을 제조하여 응용하는 경우 가용

Table II—Determination of Release Exponent (n) and Correlation Coefficient (r^2) on the Various Fabricated Polymeric Films

Code No.	n	r^2	Donor drug concentration (mg/ml)
1	0.42	0.956	0.5
2	0.36	0.978	1.0
3	0.42	0.985	0.5
4	0.43	0.976	0.5
5	0.46	0.886	0.5
6	0.41	0.942	0.5
7	0.55	0.949	0.5
8	0.39	0.916	—
9	0.59	0.966	—
10	0.42	0.966	—
11	0.46	0.986	—

The n and r^2 were determined from the Eg. 2 using regression analysis by plotting $\log(M_t/M_\infty)$ versus $\log t$.

화제의 종류와 양은 중요한 인자로 사료되었다. 그러나 고분자 필름중 다양한 가용화제류의 존재 여부 및 증발(에탄올의 경우), 혹은 필름의 두께에 미치는 영향등에 대해서는 추후 더 고찰할 필요가 있다.

코팅필름으로부터 약물의 방출 기전

일반적으로 제제로부터의 약물의 방출은 제제의 제조 형태 및 성상에 따라 달라질 수 있으나 일반적으로 방출분율은 시간의 함수로 표현된다.¹⁶⁾ Table I의 조건으로 고분자 필름을 사용하여 얻은 약물의 확산량과 시간의 관계로부터 계산한 n 값과 상관계수(r^2)를 Table II에 나타내었다. 계산한 n값은 대체로 0.4-0.6 범위를 나타내었으며 직선적인 상관 관계를 나타내었다. 따라서 고분자 필름으로부터 약물의 방출은 non-Fickian 거동을 나타냄을 알 수 있으나 보다 자세한 방출 기전은 계속 연구할 필요가 있다.

결 론

이상의 결과를 요약하면 아래와 같다.

1. 제조한 코팅필름으로부터의 약물방출 양상은 약물량, 고분자량, 약물의 존재 위치, 가소제 및 가용화제와 같은 첨가제류의 양과 종류 등에 영향을 받음을 알 수 있다.
2. 수용성고분자에 가용화제 및 약물을 함유한 고분자 필름은 난용성 약물의 제어방출에 응용될 수 있다.
3. 약물을 함유하는 본 고분자 필름은 경구용 제제의 제

어방출 혹은 외용제제의 제조시 약물방출용 층으로 응용될 수 있다.

감사의 말씀

본 논문은 이중층 약물함유제제의 기초 연구를 위하여 공업기반기술 개발사업 지원비의 일부로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.W. McGinity (ed.), *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, Marcel Dekker, New York, U.S.A. (1989).
- 2) G.S. Banker and C.T. Rhodes (eds.), *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, New York, U.S.A. (1996).
- 3) B.-J. Lee, J.-S. Choe and C.-K. Kim, Preparation and characterization of melatonin-loaded stearyl alcohol microspheres, *J. Microencapsulation*, **15**, 775-787 (1998).
- 4) B.-J. Lee, K.A. Parrott, J.W. Ayres and R.L. Sack, Development and characterization of an oral controlled release delivery system for melatonin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**, 269-274 (1996).
- 5) B.-J. Lee, S.-G. Ryu and J.-H. Cui, Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 493-501 (1999).
- 6) B.-J. Lee, S.-G. Ryu, H.-G. Choi, C.-K. Kim, K.A. Parrott, J.W. Ayres and R.L. Sack, Batch variation and pharmacokinetics of oral sustained release melatonin-loaded sugar spheres in human subjects, *Arch. Pharm. Res.*, **20**, 555-559 (1997).
- 7) B.-J. Lee, S.-G. Ryu and J.-H. Cui, Controlled release of dual drug-loaded hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin, *Int. J. Pharm.*, (in press).
- 8) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit RS and RL" (1982).
- 9) J.C. Gutierrez-Rocca and J.W. McGinity, Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical mechanical properties of acrylic resin copolymers, *Int. J. Pharm.*, **103**, 293-301 (1994).
- 10) R. Bodmeier and O. Paeratakul, Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms, *Int. J. Pharm.*, **152**, 17-26 (1997).
- 11) C. Wang, G. Zhang, N.H. Shah, M.H. Infeld, A.W. Malick and J.W. McGinity, Influence of plasticizers on the mechanical properties of pellets containing Eudragit RS 30D, *Int. J. Pharm.*, **152**, 153-163 (1997).
- 12) B.-J. Lee, and G.-H. Min, Oral controlled release of melatonin using polymer-reinforced and coated alginate beads, *Int. J. Pharm.*, **144**, 37-46 (1996).
- 13) R. Bodmeier and O. Paeratakul, Evaluation of drug-containing

- polymer films prepared from aqueous latexes, *Pharm. Res.*, **6**, 725-730 (1989).
- 14) R. Bodmeier and O. Paeratakul, Dry and wet strength of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS 30D, *Int. J. Pharm.*, **96**, 129-138 (1993).
- 15) B.-J. Lee, J.-H. Cui, T.-W. Kim, M.-Y. Heo and C.-K. Kim, Biphasic release characteristics of dual drug-loaded alginate beads, *Arch. Pharm. Res.*, **21**, 645-650 (1998).
- 16) J.L. Ford, M.H. Rubinstein, F. McCaul, J.E. Hoagan and P.J. Edgar, Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, **40**, 223-234 (1987).
- 17) H. Goodman and G.S. Banker, Molecular-scale drug entrapment as a precise method of controlled release I : Entrapment of cationic drugs by polymeric flocculation, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1131-1137 (1970).
- 18) B.-J. Lee and G.-H. Min, Release characteristics of polymer-reinforced and coated alginate beads, *Arch. Pharm. Res.*, **18**, 183-188 (1995).
- 19) B.-J. Lee, G.-H. Min and J.-H. Cui, Correlation of drug solubility with trapping efficiency and release characteristics of alginate beads, *Pharm. Pharmacol. Comm.*, **5**, 85-89 (1999).